

- ① 第1寛解期;
  - a. 患者年齢 30 歳以上
  - b. 初診時白血球数 50000/ $\mu$ l 以上
- ② 第2寛解期

## (d) MDS;

- ① IPSS Int-2 あるいは High risk に分類されるもの(付表 11 参照)。

## (e) CMMoL

- ① CMML scoring system によって Int-2 あるいは High risk に分類されるもの(付表 12 参照)

MDS・CMMoL においては

- a. 化学療法を行い寛解になった症例(第1寛解期)
- b. 化学療法を行っていない症例(無治療)

を対象とし、化学療法によって非寛解のものは除外する。

## 5. 1. 3. 2. その他の基準

以下の基準をすべて満たすことを必要とする。

- (1) 年齢 16 歳以上 55 歳未満
- (2) (a) Performance status(ECOG)= 0 or 1
  - (b) 本登録時点で計算した移植治療特異的合併症スコア (HCT-CI) が 0 点。
- (3) 臍帯血選択基準の項に示すような CBU が得られる。
- (4) 初回造血幹細胞移植である。すなわち過去に自家移植・同種移植を行っていないこと。
- (5) 説明文書・同意文書による同意が得られている。

## 5. 2. 患者除外基準

次の項目に該当する患者は本試験の対象としない。

- (1) HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体のいずれかが陽性である患者
- (2) T 細胞除去などの移植細胞処理を行う予定のある患者
- (3) 過去 6 ヶ月以内に Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) の投与歴を有する患者
- (4) 妊娠・授乳中であるもの
- (5) 活動性の重複癌を有するもの
- (6) コントロール不良な精神疾患を有するもの
- (7) コントロール不良な活動性の感染症を有するもの
- (8) 前治療法に用いる薬剤、ならびに急性 GVHD 予防に用いる薬剤に対し過敏症の既往のある患者
- (9) 以下の重篤な臓器機能障害を有する患者
  - (a) EF $\leq$ 40%
  - (b) 肺機能検査において%DLCO/一秒率/予測肺活量のいずれかひとつで

も予測値の30%以下

(c) AST/ALT $\geq$ 5xULN(NCI-CTCAE Grade 3)

(d) 血清クレアチニン $\geq$ 3xULN(NCI-CTCAE Grade 3)

(10) その他、担当医師が本試験の対象に不適格と判断した患者

### 5. 3. 臍帯血ユニット (Cord Blood Unit : CBU) 選択基準

(1) HLA-A/B/DR 血清型 4/6 以上の一致であること。

(2) 凍結時の臍帯血有核細胞数が  $2.0 \times 10^7$  /患者体重 kg 以上であること。

(3) (1)、(2)の条件を満たす CBU の中から CD34 陽性細胞数のデータがあるものに関しては、より多いものを選択する。(1)、(2)を満たす CBU が見つからない場合には本試験による UCBT は施行しない。

## 6. 登録

### 6. 1. 登録時の連絡先

<患者登録の連絡先と受付時間>

特定非営利活動法人血液疾患臨床研究サポートセンター(C-SHOT)

〒461-0047

名古屋市東区大幸南1丁目1-20

名古屋大学大幸医療センター

TEL : 052-719-1983 FAX : 052-719-1984

平日 9~17時(土・日・祝日は受け付けられない)

<患者適格基準・臍帯血選択基準など医学的事項に関する問合せ先>

研究事務局：名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 寺倉精太郎

〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65

TEL : 052-744-2145 FAX : 052-744-2161

### 6. 2. 登録に際しての注意事項

(1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。

(2) 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。

(3) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。登録確認通知の送信をもって登録とする。

(4) データセンターから担当医に送信された登録確認通知はカルテに保管すること。

(5) 一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重

複登録の場合はいかなる場合も初回の登録情報を採用する。

- (6) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

### 6. 3. 登録の具体的な手順と仮登録・本登録

#### 6. 3. 1. 仮登録

- ① 仮登録基準を満たす AML/ALL/MDS/CMMoL 患者を JMDP へ登録する際にこれらの患者に対して試験の説明を行い、試験参加の同意を得る。JMDP に登録前のドナーサーチで HLA-A/B/DR が血清学的に 6/6 一致のドナー候補者が 0 人である場合には必ずしも JMDP に登録する必要はない。この場合には JMDP に登録せず、試験の説明のうえ試験参加の同意を得る。
- ② 仮登録適格基準を確認のうえ症例登録適格性確認票(仮登録)に必要事項を記入し、データセンターへ FAX する。
- ③ 仮登録確認票が返送されるのでカルテに保管する。

#### 6. 3. 2. JMDP 登録後 90 日レポート・本登録

JMDP 登録を行い、JMDP ドナー検索を行っていくが、適切な JMDP ドナーが選択されない場合には JMDP 登録後 60 日から 120 日の間に UCBT を施行する意思決定を行う。UCBT は JMDP 登録後 60 日から 180 日の間に実施する。

- (1) JMDP 登録後はドナー検索の進み方に応じて臍帯血の検索を適宜開始してよい。ドナーの決定の確認のため、JMDP 登録後 90 日～95 日の時点で「JMDP 登録後 90 日レポート」を記入しデータセンターへ FAX する。
- (2) (a) JMDP 登録後 90 日の時点でドナー選定が済んでいない場合には UCBT を施行するため、まだ開始していない場合には UCB ドナー検索などの準備を開始する。  
(b) JMDP 登録後 120 日以降は新規非血縁骨髄ドナーの検索は行わない。既にドナー・コーディネートが進行中のドナーに関してはそのまま続行してよい。  
(c) 既にコーディネート中のドナーから提供が得られることになればそのドナーから UBMT を行い、それらのドナーから提供が得られない場合には本登録へ進む。

#### 6. 3. 3. 本登録

- (1) 対象患者が本登録適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認する。症例登録適格性確認票(本登録)に必要事項をすべて記入の上、データセンターに症例登録適格性確認票(本登録)を FAX 送信する。症例登録適格性確認票(本登録)がデータセンターから返送されるのでカルテに保管する。
- (2) JMDP の Preliminary search において UBMT ドナー候補が 0 人である場合には JMDP に登録せずに本登録を行い、UCBT を施行する。
- (3) JMDP にてドナー検索中にドナー検索開始から 60 日経過以前でも HLA 一致ドナ

一候補者が0人になれば JMDP 登録後日数に関わらず本登録を行い、UCBT を施行する。この場合には仮登録後 60 日経過する前であっても本登録が可能である。

- (4) JMDP にてドナー検索開始後 120 日経過時点でドナー選定が済んでいなければ原則として UCBT を行う。原則として 90 日経過以後は UCBT の準備を開始するが、90 日以降に既に検索していた骨髄ドナーから提供が得られるようであれば UBMT を行う。
- (5) JMDP ドナー検索開始後 120 日経過後 JMDP ドナー選定が済んでいない場合に、適切な CBU が見つからない場合には、JMDP のサーチ（A/B/DR 一致候補がいなければ DR 血清学的ミスマッチへサーチ範囲を拡大する。）と CBU のサーチを続行する。仮登録後 180 日までの間にどちらか先に適切なドナーが得られたほうから移植を行う。仮登録後 180 日以上経過した場合にはプロトコール治療は行わないが、附随研究に則り追跡調査は行うこととする。各施設の方針に従い適切と考えられる治療を行う。

## 13. 統計学的事項

### 13. 1. 予定登録数・登録期間・追跡期間

以下の設定根拠により登録期間を 3 年間と設定し、60 例を目標とする。最終症例の移植後 180 日間の治療期間の後、2 年間の追跡観察を行うこととする。

「13. 3. 閾値奏効割合、期待奏効割合の設定根拠」に示す根拠に基づき閾値生存割合を 65%、期待生存割合を 80%、 $\alpha$ エラー 0.05、 $\beta$ エラー 0.2 とすると二項分布に基づく必要症例数は 55 例となる。約 10% の不適格症例を見込み、予定登録数を 60 例とした。

最終解析では、適格症例 55 例中 42 例以上において生存が認められた場合には、本試験における治療は有効であると判定する。

### 13. 2. 実施可能性に関する根拠

参加予定 10 施設において、年間約 100~120 例の非血縁者間骨髄ドナー検索の開始が期待される。そのうち約 20% の患者が本試験の適格基準を満たし、参加に同意し登録されたとした場合、年間約 20~24 例の登録が見込まれる。登録期間 3 年間で 60 例程度の患者登録が期待される。

### 13. 3. 閾値奏効割合、期待奏効割合の設定根拠

UBMT の Day180 における全生存率はおおむね 80% 程度であり、これを期待生存割合とした。本試験では本来 JMDP ドナー・コーディネートを続けていけば移植に至らない可能性のある患者を含んでいることから、そこから 15% の Day180 における全生存率の低下を許容し閾値生存割合とした。

13. 4. 早期中止基準

安全性に関しては以下の基準をもって本研究の中断、中止を考慮する。

本研究で対象とする患者においては移植後 100 日以内の移植関連毒性や早期の腫瘍増殖・再発による死亡の可能性が高いことから、移植後 Day100 までの早期死亡は逐一研究組織に報告するものとする。累積評価可能症例中における当該有害事象（移植後 Day100 までの早期死亡）の発生頻度の二項分布に基づく信頼区間の下限が 20%以上となった場合には本研究を一旦中止して後述する効果安全性評価委員会に諮問することとする。

移植患者数	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
早期死亡患者数	4	5	5	5	6	6	6	7	7	7	8	8	8	8	9	9	9	10	10	10	10

FAX 052-744-2161 臨床第Ⅱ相試験事務局：寺倉精太郎

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

[tseit@med.nagoya-u.ac.jp](mailto:tseit@med.nagoya-u.ac.jp)

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65 TEL 052-744-2145, FAX 052-744-2161

成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有効性に関する研究  
臨床第Ⅱ相試験

## プロトコール取り寄せ申し込み書

申し込み日： 年 月 日

「成人難治性血液悪性腫瘍に対する非血縁者間臍帯血移植の有効性に関する研究  
臨床第Ⅱ相試験」への参加を検討するためプロトコール送付を申し込みます。

ご施設名・科名： \_\_\_\_\_

ご住所： 〒 \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

ご担当医氏名： \_\_\_\_\_

E-mail： \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_

Fax： ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

Tel： ( \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

その他ご意見・ご希望事項などございましたらご記入いただきましたら幸いです。

事務局まで直接メール・お電話にてお申し込みいただいても結構です。またご希望されれば事務局から直接お問い合わせして試験の詳細についてご説明させていただきますのでその旨ご連絡ください。

厚生労働省がん研究助成金「成人難治性造血器腫瘍に対する非血縁者間の同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究」班(総19-1)

平成20年度 第1回班会議 2008年6月7日

### 3. 成人臍帯血移植と非血縁骨髄移植の後方視的比較解析

熱田由子(1) 加藤俊一(2)

1. 名古屋大学 造血細胞移植情報管理学
2. 東海大学 再生医療科学

【背景】近年、成人に対する非血縁者間臍帯血移植(UCBT)件数は国内・国外において飛躍的な増加を認めている。しかしながら、第一代替ドナーである human leucocyte antigen (HLA)一致非血縁者間骨髄移植(UBMT)との白血病型別の比較研究結果は乏しい。

【対象】我々は、急性骨髄性白血病(AML)649人と460人の急性リンパ性白血病(ALL)患者において疾患ごとにUCBTとUBMTの比較を行なった。対象は2000年から2005年の6年間に行なわれた16歳以上の成人に対する初回移植で、骨髄破壊性前処置を受けたものとした。UBMTではHLA A, B, DRが遺伝子学的に適合したものを対象とした。

【結果】UCBTとUBMTはそれぞれAML261例と388例、ALL178例と282例であった。UCBTの移植時病期のほうがより進行期であった。再発期、もしくは寛解導入不能患者の割合はAMLでCB vs. BM = 47% vs. 31%,  $p < 0.0001$ 、ALLではCB vs. BM = 28% vs. 21%,  $p = 0.087$ であった。Ph染色体異常を伴ったALLの割合はUCBTにより多く認められた(CB vs. BM = 38% vs. 25%,  $p = 0.001$ )。UCBTではAMLで93%が、ALLで93%がHLA血清学的不適合であった。

多変量解析を用いた補正比較ではAMLではUCBTにおいて治療関連死亡率が有意に高く(hazard ratio [HR]=1.51, 95% confidence interval [CI], 1.11-2.05,  $p = 0.008$ )、生存率の低下(HR=1.45, 95%CI, 1.14-1.84,  $p = 0.003$ )に影響を与えたことが分かった。再発率に有意な差は認められなかった(HR=1.27, 95%CI, 0.91-1.79,  $p = 0.16$ )。ALLでは再発率はUCBTで高い傾向(HR=1.45, 95%CI, 0.98-2.14,  $p = 0.064$ )を示したが、治療関連死亡率(HR=1.36, 95%CI, 0.94-1.95,  $p = 0.10$ )や全生存率(HR=1.25, 95%CI, 0.94-1.67,  $p = 0.12$ )はUCBTとUBMTの間で有意な差を認めなかった。急性GVHDの発症率は、HLA血清学的不一致移植の割合が9割を超えていたにも関わらず、AML、ALLいずれにおいてもUCBTとUBMTに差を認めなかった。

【結論】UCBTは良好な代替移植法と考えられた。今回の解析ではUCBTとUBMTの移植成績は、AML・ALLそれぞれの疾患において異なる結果が得られた。特にAMLでは治

療関連死亡率を低減させることでUCBTの移植成績を改善する必要があると考えられた。

<研究協力者、協力団体>

鈴木律朗 (1)、長村登紀子 (2)、谷口修一 (3)、高橋聡 (4)、甲斐俊朗 (5)、坂巻壽 (6)、香西康司 (7)、笠井正晴 (8)、福田隆浩 (9)、東寛 (10)、高梨美乃子 (11)、岡本真一郎 (12)、土田昌宏 (13)、河敬成 (14)、森島泰雄 (15)、小寺良尚 (16)

1. 名古屋大学医学部 造血細胞移植情報管理学
2. 東京大学医科学研究所付属病院 セルプロセッシング・輸血部
3. 虎ノ門病院 血液科
4. 東京大学医科学研究所 内科
5. 兵庫医科大学 輸血部
6. 東京都立駒込病院 血液内科
7. 東京都立府中病院 輸血科
8. 札幌北楡病院 血液内科
9. 国立がんセンター中央病院 造血幹細胞移植科
10. 北海道赤十字血液センター
11. 東京都赤十字血液センター
12. 慶應義塾大学医学部 血液内科
13. 茨城県立こども病院
14. 大阪府立母子保健総合医療センター
15. 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部
16. 名古屋第一赤十字病院 造血細胞移植センター

骨髄移植推進財団

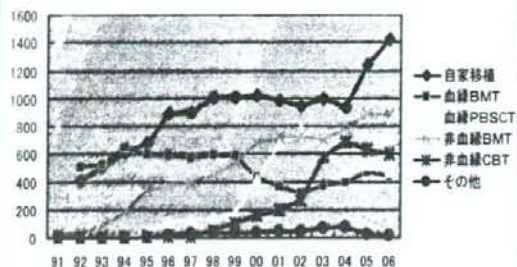
日本さい帯血バンクネットワーク



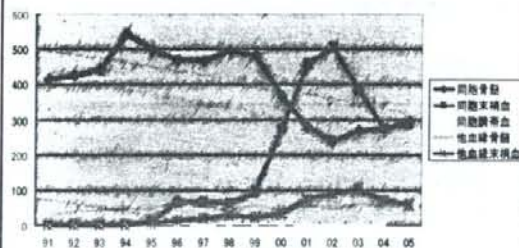
### 移植細胞源別による 同種造血幹細胞移植の動向

東海大学医学部  
再生医療科学  
加藤俊一

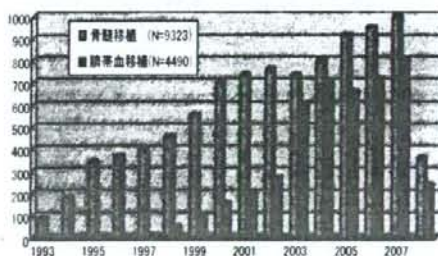
### 学会への報告数による移植数の推移



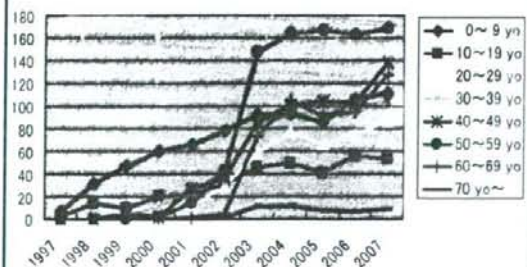
### 血縁者間同種造血幹細胞移植



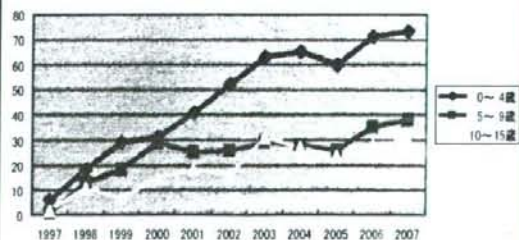
### 非血縁者間造血幹細胞移植



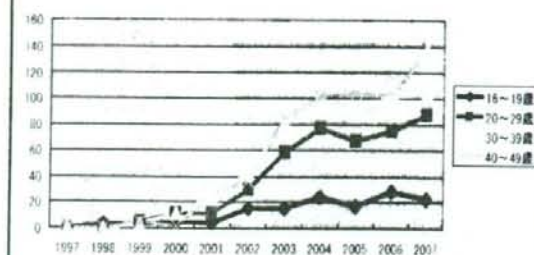
### 年齢区別でみた臍帯血移植



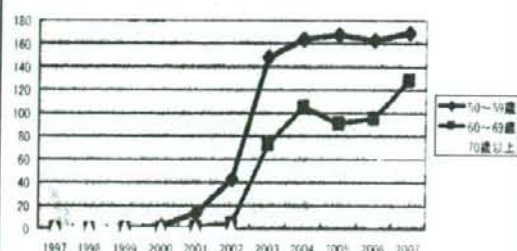
### 小児における年齢別臍帯血移植



### 若年成人における年齢別臍帯血移植



### 高齢成人における年齢別臍帯血移植



### 今後の需要予想

- 高齢成人(団塊の世代): 高齢人口の増加 + AML、MDS、リンパ腫、骨髄腫などの増加  
→ 絶対数として増加傾向が持続
- 若年成人(団塊ジュニア): 人口、適応とも著変なし  
→ 絶対数として現状維持
- 小児: 小児人口の減少 + 化学療法法の進歩により造血幹細胞移植の適応は限定化  
→ 絶対数としては減少

### 今後の供給予測

- 血縁者間移植
  - ① ドナー管理の面からは PB  $\geq$  BM
  - ② 慢性GVHDなどQOLの面からは BM > PB  
→ BMT  $\geq$  PBSCT
- 非血縁者間移植
  - ① 骨髄バンクでPBSCTを導入
  - ② 臍帯血の保存数増加と質の向上
  - (③ 感染症流行による非血縁者間移植停止?)  
→ CBT  $\geq$  BMT > PBSCT

2008.6.7

厚生労働省「成人難治性造血器腫瘍に対する  
非血縁骨髄の同種造血幹細胞移植法の確立に関する研究」班

## 臍帯血移植後のHHV-6脳炎対策：

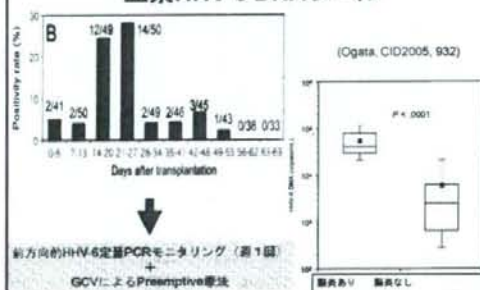
ホスカルネットによる移植後早期  
preemptive therapyの試み

石山 謙、近藤恭夫、山崎宏人、中尾眞二  
金沢大学附属病院 血液内科

## 背景

- 当院で施行したCBT35症例中5例（14%）が、移植後 day 8からday 64に辺縁系脳炎を発症した。
- 末梢血中のHHV-6を検索し得た4症例中3例でHHV-6 コピー数の増加が認められた。
- 5症例中3例は好中球生着前に脳炎を発症した。このうちday 18にHHV-6脳炎を発症したRAEB例は、移植前に化学療法を受けておらず、GVHDも発症していない「低リスク」患者であった。
- 5症例中3例が、サイトメガロウイルス抗原血症に対しガンシクロビルを投与されていたにもかかわらずHHV-6脳炎を発症した。
- ホスカルネット投与によりHHV-6コピー数は減少したが、画像学的な改善はみられず、予後の改善にはつながらなかった。

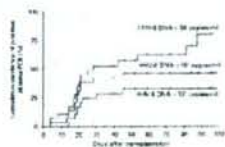
## 同種移植後の 血漿HHV-6 DNAレベル



## 前方視的HHV-6 DNA測定と Preemptive GCV療法 1.

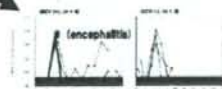
Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation: a prospective evaluation  
Miyata T, Inoue K, Kawanishi T, Hoshino K, Kato T, Muroi T, et al. J Clin Oncol. 2004;22:1115-1120.

- 2004-2006に移植を受けた206で検出
  - 内訳：HLA-Ⅱ 52%、血液ドナー 45%、非血液ドナー 21%、調製血 35%、
  - 中等度増殖性 (HHV-6 DNA:  $10^3-10^4$ ) では移植後3-4日目に再検、
  - 強増殖性 (HHV-6 DNA:  $\geq 10^5$ ) ではGCV早期投与を行う。



## 前方視的HHV-6 DNA測定と Preemptive GCV療法 2.

HHV-6 (copies/ml)	Disappeared or appeared	Increased
$< 10^3$	7 (4)	1
$< 10^3 - 10^4$	3 (1)	4* (encephalitis)
$> 10^4$		



• 血漿HHV-6 DNAの週1回測定では、HHV-6脳炎の発症を確実に予防することはできない。

## 同種造血幹細胞移植後の HHV-6 DNA量と脳炎の発症

1. 週1回の定量で
  - $10^3 >$  33%
  - $10^3-10^4$  29%
  - $10^4 <$  38%
2. 脳炎発症は $10^4$ 以上でのみみられた。
3. 3日間でコピー数が100倍以上に増加する例がある。

(Ogata, CID 2005, 932)

上記のことから、

✦ HHV-6 DNA量を週3回測定

✦ HHV-6 DNAコピー数  $\geq 1 \times 10^5$  の症例に対して2日以内に抗ウイルス薬の投与を開始する

ことにより、辺縁系脳炎を予防できる可能性がある。



## 結 語

- 辺縁系脳炎の発症は、他の移植法に比べ、UCBTにおいて頻度が高い。
- 辺縁系脳炎の発症は、HHV-6 DNAコピー数の高値と有意に相関している。
- HHV-6 DNAコピー数を週3回モニタリングし、陽性化した時点でホスカルネットを用いた早期治療を開始すれば、脳炎の発症を防ぐことができる可能性がある。
- 移植片の生着期におけるホスカルネット投与の安全性およびホスカルネットの至適投与量については十分な経験がないため、多数例での検証を行う必要がある。

成人ALLに対するmedium-dose VP-16/CY/TBI前  
処置による同種造血幹細胞移植の後方視的解析

重松明男<sup>1)</sup> 小村直樹<sup>2)</sup> 榎原敬<sup>3)</sup> 黒澤光俊<sup>4)</sup> 菅内康一郎<sup>5)</sup> 近藤 健<sup>1)</sup>  
山本 聡<sup>1)</sup> 田中洋司<sup>1)</sup> 橋野 聡<sup>1)</sup> 西尾充史<sup>1)</sup> 笠井正晴<sup>1)</sup> 今村雅寛<sup>1)</sup>

- 1)北海道大学病院 造血細胞治療センター  
2)北橋会札幌北橋病院 血液内科  
3)市立旭川病院 血液内科  
4)北海道がんセンター 血液内科  
5)市立札幌病院 免疫・血液内科

Background

成人ALLの予後は不良であり、近年も予後の改善を認めない。

High risk 症例は化学療法単独の治療成績は不良であり、第一寛解期での同種移植が適応となるが、移植症例の長期生存率は40-50%と満足すべきものではない。

Standard risk 症例における第一寛解期での移植適応は定まっていなが、化学療法、同種移植とも長期生存率は30-40%と不良である。

第一寛解期以外の同種移植成績は長期生存率<30%と不良である。

移植後の再発率は20-30%と高く、またGVL効果が認められにくい疾患である。

Patients and Methods

Patients: 1993年から2007年6月までに北海道大学病院において、VP-16/CY/TBIの前処置にて同種造血幹細胞移植を施行された、ALL、ABL、T-LBL 37症例。

Burkitt leukemia(L3)は除外。

Method: 生存率、再発、非再発死亡の後方視的解析を施行。生存率の解析にはKaplan-Meier法を使用、Logrank法にて検定を行った。

Transplant Procedure

移植前処置: VP-16/CY/TBI

VP-16 15mg/kg × 2days (day-7,-6)

CY 60mg/kg × 2days (day-5,-4)

TBI 12Gy /6Fr /3days (day-3,-2,-1)

急性GVHD予防法

TK発売前: CSP+MTX

TK発売後

MRD : CSP+MTX

MUD/MMD: TK+MTX

感染予防法

ニューキノロン、Aciclovir、抗真菌薬、G-CSF

BBMT 2008;14:568

BBMT 2008;14:568

Patients and Transplant Characteristics

Diagnosis: ALL 84%, ABL 13%, T-LBL 13%		
Age (median)	27才	
Ph+	31%	うち70%は
Imatinib使用		
ALL-High risk	69%	
CNS病変	9%	
Induction Tx 多くはJALSG-ALLレジメン		
CR at SCT	94%	CR1 69% / CR2 22%
Cell source BM	88%	PBSC 9% CB 3%
Donor	MRD 34%	
	MUD 47%	
	MMD 19%	

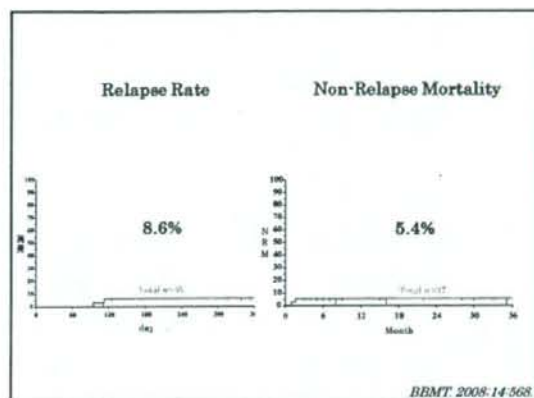
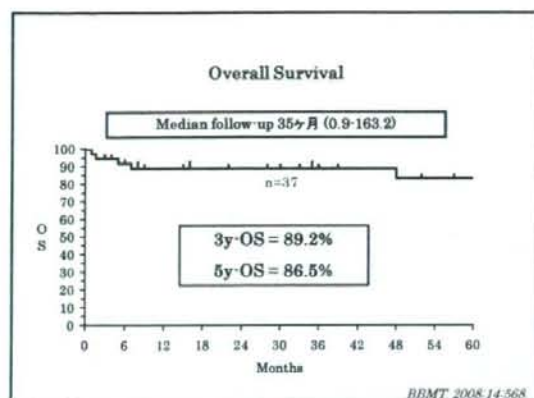
急性GVHD予防法

BBMT 2008;14:568

Transplantation outcomes

Engraftment (Neutrophil)	100%	median 16日
RRT any grade ≥ 3 toxicity	82%	
Stomatitis	58%	
Diarrhea	33%	
VOD/TMA	6%/ 6%	
Febrile episode before engraftment 70%		
Acute GVHD	78%	median 19日
Acute GVHD, grade II-IV	41%	(grade IV: none)
Chronic GVHD	55%	median 118日
Chronic GVHD, extensive	35%	
Secondary malignancy	0%	

BBMT 2008;14:568



北海道大学病院  
 札幌金沢北病棟  
 市立旭川病院  
 北海道がんセンター  
 市立札幌病院

**北海道多施設共同研究**

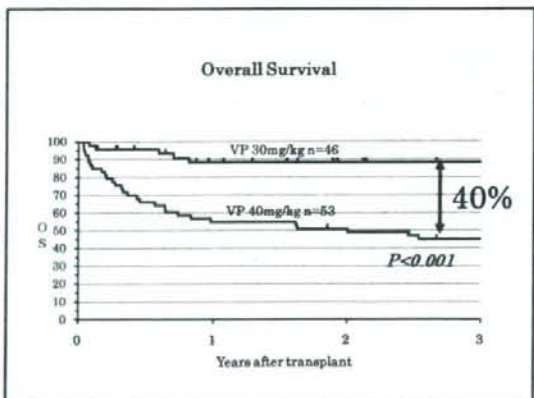
Medium-dose VP-16/CY/TBI前処置による  
 同種造血幹細胞移植 99例の後方視的解析

Patients: 北海道内5施設において、VP-16/CY/TBIの前処置にて  
 Allo-SCTを施行された、ALL関連疾患 99例。

Conditioning regimen  
 CY/TBI + VP-16 15mg/kg 2日間 または 20mg/kg 2日間

**Patients and Transplants Characteristics**

Age, median	29	Donor	MRD	44%
Age < 35	37%		MUD	40%
Age < 40	20%		MMD	15%
Sex	Male 61%	Cell	BM	72%
Lineage	B-cell 73%		PBSC	21%
	T-cell 18%		CB	5%
Diagnosis	BAL 5%	VP-dose	30mg/kg	46%
	ALL 89%		40mg/kg	54%
	ABL 5%	GVHD Prophylaxis	CSP+MTX	71%
	T-LEL 6%		TR+MTX	28%
Ph	21%			
ALL Risk	Standard 25%			
	High 75%			
Disease status at SCT				
	CR 88%			
	CR1 66%			
	CR ≥ 2 22%			
	non-CR 12%			



**結語**

Medium-dose VP/CY/TBI前処置を用いた成人ALLに対する  
 同種造血幹細胞移植は粘膜炎は強く認められるものの、NRM  
 や2次発症を増加することなく、再発率を減少させ、予後の改善に  
 つながると考えられた。

これにはVP-16の投与量(30mg/kg)が非常に重要と考えられた。

平成20年度第一回森島班会議 (2008.06.07)

分担研究; 「同種造血幹細胞移植法の基盤整備」

大阪府立成人病センター血液・化学療法科 平岡 諒、石川 淳

#### 「提案」

指標(TRM day 100)と施設 audit を組み合わせた認定制度 (第30回総会提案)

- ・全症例の登録を行い、しかも施設 audit を受け入れる施設を認定する。
- ・全施設より有意に高い TRM day 100 を示す施設に audit を行い、高い TRM が妥当であるか否かの調査を行う。不当に高い場合は自主公開を勧める。また、教育施設での訓練を受けるよう勧める。
- ・多数例実施施設で、平均以下の TRM day 100 を示す施設を教育施設とする。
- ・ここで言う TRM day 100 とは、移植時病期が TRM に対する標準リスク (ex.急性白血病第一・第二寛解期および CML 第一慢性期)で、骨髄破壊的前処置による同種造血幹細胞移植症例の移植後100日での TRM を指す。(基本となる同種移植での治療関連死を基準とした、学会の自助努力=どの認定病院で移植を受けても同じと言えるように)
- ・患者・家族より問題点が指摘された施設には audit を行い、指摘点が妥当か否かの調査を行う。不当な場合は患者・家族への自主的説明を勧める。(学会の自助努力=医者・患者にとってADR(裁判外紛争解決手続き)に相当)(第三者でなく学会主導のADR)

#### 「研究」

- ・TRMday100 を指標とし、audit を行うことにより、(患者個別の、ではなく)施設個別の問題点が抽出されるかどうか。また、その改善により TRMday100 の改善がもたらされるかどうか。可能性有る問題項目; 1) 感染関連項目。2) GVHD 関連項目。3) 臓器障害関連項目。4) その他。
- ・Audit 効果を retrospective に解析をする。

#### 「具体化」

- ・森島班分担研究; 「非血縁者間造血幹細胞移植の基盤整備」: 研究として。
- ・医療側に対して; 1) アンケート; 標準リスク白血病の TRM day100 (血縁、非血縁、臍帯血)の公開の意思。(同一指標での施設比較)。2) 相互 audit の試行。3) チェック・リストの作成。
- ・遺族側に対して; 「問題点が指摘された施設には audit を行い、指摘点が妥当か否かの調査を行う」の試行;(とりあえずは; 急性白血病第一、第二寛解期、慢性骨髄性白血病第一慢性期に骨髄破壊的前処置で移植。100日以内死亡)。

「連絡先」 Fax: 06-6978-3212 (直通)、E-mail: hiraoka-ak@mc.pref.osaka.jp。



## 非血縁者間骨髄移植におけるGVL効果

川瀬孝和(1) 松尾恵太郎(1) 柏瀬貢一(2) 森島泰雄(3)

1. 愛知県がんセンター研究所 疫学予防部
2. 東京都赤十字血液センター
3. 愛知県がんセンター中央病院 血液・細胞療法部

これまで非血縁者間造血幹細胞移植における、HLA-A,B,C,DR,DQ,DP locus の臨床的重要性が明らかにされ、HLA 一部ミスマッチのドナー選択において有用な情報となっている。また、最近の解析により不適合 HLA 型の組み合わせの臨床的意義が明らかとなり(Blood. 2007;110(7):2235-41)、ドナー選択の新たな選択基準となるものと期待されている。今後さらに移植成績を向上させるために不適合 HLA 型の組み合わせとGVLの関係についても明らかにする事が重要であると考えられた。今回我々は、HLA-A,B,C,DRB1,DQB1,DPB1に関して不適合 HLA 型の組み合わせとGVLの関係について解析を試みた。

【方法】1993年1月より2005年末までの期間にJMDFを介し施行された造血器悪性腫瘍(AML、ALL、CML、ML、MM)に対する非血縁者間造血幹細胞移植のうち、HLA-A,B,DR locusの血清型が一致した4863例を多変量解析(Competing Risks Regression model)の手法を用いてレトロスペクティブに解析した。

【結果及び考察】HLA-Cにおいて、HLA-DPにおいて再発のリスクを有意に下降させるHLAアレルミスマッチコンビネーションが明らかとなった。特にHLA-DPでは6つのコンビネーションが明らかとなった。これらのコンビネーションはaGVHDのリスクを有意に上昇させるコンビネーションとは異なっていたため、aGVHDのリスクを上昇させずにGVLを誘導しうる可能性が示唆され、更なる検証が必要である。また、HLA-Cにおいて、2つの再発リスクを有意に下降させるアミノ酸置換部位・種類が同定され、そのうちの1つはaGVHDを有意に上昇させるアミノ酸置換とは異なっていた。

「同種末梢血幹細胞移植を非血縁間で行う場合の医学、医療、社会的基盤に関する研究」班  
7日 11:00~12:00

座長 日野雅之

- 1 発表時間 11:00~11:15  
演題名 同種末梢血幹細胞移植を非血縁間で行う場合の医学、医療、社会的基盤に関する研究  
発表者 宮村 耕一(1)小寺良尚(2)岡本真一郎代理森毅彦(3)日野雅之  
(4)田中淳司(5)長藤宏司(6)金成元(7)日本骨髓移植推進財団  
1. 名古屋第一赤十字病院  
2. 愛知医科大学  
3. 慶応義塾大学  
4. 大阪市立大学大学院医学研究科  
5. 北海道大学大学院医学研究科  
6. 九州大学院  
7. 国立がんセンター中央病院
- 2 発表時間 11:15~11:35  
演題名 血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性に関する研究  
発表者 小寺 良尚  
愛知医科大学
- 3 発表時間 11:35~11:45  
演題名 同種末梢血幹細胞ドナーフォローアップ調査—短期フォローアップ調査—追加調査  
発表者 飯田 美奈子  
愛知医科大学
- 4 発表時間 11:45~12:00  
演題名 非血縁者間末梢血幹細胞移植実施に関わる検討事項  
発表者 宮村 耕一 以下演題1と同じ

平成20年度厚生労働科学研究「免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業  
「同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場合等の医学、医療、社会的基盤に  
関する研究」班(宮村班)第1回班会議

### 同種末梢血幹細胞移植を非血縁者間で行う場 合等の医学、医療、社会的基盤に関する研究 (H20-免疫-一般-017)

主任研究者：  
宮村新一

分担研究者：  
小寺良尚、日野雅之、岡本真一郎、  
田中淳司、長瀬宏司、金成元  
日本骨髓移植推進財団

平成20年6月7日、名古屋

## 本研究の背景

1. 現在日本骨髓バンクでは移植を必要として  
いる患者の8割以上に理論的にはHLA一致  
ドナーが見つかる計算である。
2. しかし現実的にはドナーと患者の体重差、採  
取施設の不足、全身麻酔による合併症の不  
安によるドナーの辞退などから、実際には移  
植を受けることができない患者も多い。
3. 長期にわたるコーディネート中に病気が悪  
化して骨髓移植ができなくなる患者を多い。

## 本研究の背景

4. 一方海外ではBMDW参加57施設中ブリガリ  
ア、アラブ連合、日本を除くすべての国では  
非血縁者間末梢血幹細胞移植が行われて  
おり、骨髓移植と比較して多くを占めている。
5. もし非血縁者間末梢血幹細胞移植が実現す  
れば、上記の問題点の多くは解決し、移植  
を受けることができる患者を増やすことが期  
待できる。

## 目的

- ・ 諸外国で行われている非血縁者間末梢血幹  
細胞移植を日本においてすみやかに開始す  
ることを最終目的とし、その医学、医療、社会  
的基盤を作る。

## 研究の要約

- ・ 諸外国では非血縁者間末梢血幹細胞移植が  
行われドナーと患者がともに恩恵を受けてい  
る。本研究では厚生労働科学研究「血縁者同  
種末梢血幹細胞ドナーに関わる調査」で確認  
されたドナーの安全性を基に、非血縁者間末  
梢血幹細胞移植を本邦で速やかに開始する  
ために非血縁者ドナーの安全性に留意した、  
ドナー適格基準、施設基準、効率的な採取方  
法などを研究し、速やかにこれを開始する医  
学、医療、社会的基盤を整える。

## 期待される成果

1. ドナーは幹細胞の提供方法を自由に選択でき精神  
的・肉体的負担が軽減される。
2. 今まで全身麻酔に対する不安で躊躇していたド  
ナーの登録が増える。
3. 自己血保存がないためコーディネート期間が大幅  
に短縮する。
4. 造血幹細胞が多く含まれるため生着不全が少なく  
早期死亡を減少させる。

## 期待される成果

5. 体重が少ないドナーからの移植や弱い前処置での移植が可能となり移植を受けられる患者数が増える。
6. 欧米のように採取を含めすべて、外来で行えるなら、ドナーの負担が軽減する。
7. 末梢血幹細胞移植は移植後の抗白血病効果が強まり移植後の再発が減る。
8. 移植後の血球回復が早く抗生剤やG-CSFの使用が減り経済的である。

## 心配されること

- G-CSFによりドナーに白血病を発症させるといふ明らかな証拠はないものの、否定されたものでもない。
- 患者においては慢性GVHDの発症率を上げる可能性がある。

## 分担研究者

- 非血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーフォローアップおよび同移植による社会的利益に関する研究(宮村耕一)
- 血縁者間末梢血幹細胞移植ドナーの安全性の解析に関する研究(小寺良尚)
- 非血縁者末梢血幹細胞移植ドナーの適格基準およびドナーコーディネートに関する研究(日野雅之)

## 分担研究者

- 海外の非血縁者間末梢血幹細胞移植の情報収集と提携に関する研究(岡本真一郎)
- 非血縁者間末梢血幹細胞移植の採取施設基準策定に関する研究(田中淳司)
- 非血縁者末梢血幹細胞採取の最適化に関する研究(長藤宏司)
- 非血縁者間末梢血幹細胞移植法の臨床試験体制確立に関する研究(金成元)

## 研究の流れ

